

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP 58131978	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A		23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxy carbonyl, PhO, OH, CF3,
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。）

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(4) L-アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(5) R^3 または R^4 が (C_1-C_{22}) アルキルである特許請求の範囲(1)~(4)記載の化合物。

(6) R^5 が OR^6 で、 R^7 および R^8 が共に水素である特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

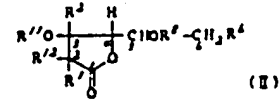
(7) R^9 が OR^7 で、 R^7 と R^8 が一緒になつて式



(式中、 R^7 および R^8 は前記と同意義を及ぼす) で表わされる基を形成する特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

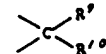
(8) R^9 が水素である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(9) (a) 下記式 (I)



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を及ぼすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^6 は H、F、または OR^7 を及ぼす。

R^3 および R^4 はそれぞれ H、 (C_1-C_{22}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を及ぼすか、または R^3 および R^4 が一緒になつて式

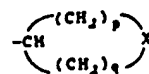


(式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ、H を及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（但しもしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル）で置換さ

れていてもよい (C_1-C_{20}) アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。

R^3 は H または R^4 を及ぼし、 R^4 は OH 、 OR^5 または NH_2 を及ぼす。但し、 R^3 が H 以外の場合は R^4 は OH である。

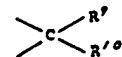
R^5 および R^6 はそれぞれ (C_1-C_{22}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{22})$ アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{22})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{22})$ アルキル-X- (C_1-C_{22}) アルキル (X は O、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SO または SO_2 を及ぼす) または



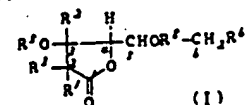
(X は前記と同意義であり、p と q の合計は 1 ~ 6 である) で表わされる基から選ばれた基を及ぼし、C の R^5 および R^6 は非置換かまたは1個もしくは2個の Cl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカル

ボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ジ、 (C_1-C_2) アルキルアミノまたはフタリイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。）で表わされる化合物を、式 R^7Z または R^8Z (Z は炭酸基を及ぼし、 R^7 および R^8 は前記と同意義である) で及ぼされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(b) R^3 が H 以外であり、 R^4 が OR^5 を及ぼし、 R^7 および R^8 が一緒になつて式



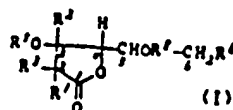
(式中、 R^7 および R^8 は前記と同意義である) で表わされる基を及ぼす (II) 式の化合物を加水分解して (I) 式



(式中、 R^1 は OH、 NH_2 または OR^7 を及ぼす。 R^2 は水素を及ぼす。 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 はそれぞれ

1112458-131978 (3)

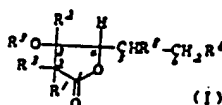
同置換である。但し、 R^2 は水素である。) で表わされる化合物を得ることを特徴とする (I) 式



(式中、 R^1, R^2, R^3 および R^4 は前記と同置換を表わし、 R^3 および R^4 はHと同置換を表わす。) で表わされる化合物を製造する方法。

00 R^3 または R^4 が (C_1-C_{12}) アルキルである特許請求の範囲(9)記載の方法。

00 活性成分として (I) 式で表わされる化合物およびその製薬上許容される塩を、1個以上の製薬上許容される賦形剤または担体と共に含有する医薬組成物。

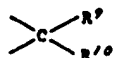


(式中、 R^3 および R^4 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キレ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\psi(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^1 はH、F、または OR^7 を表わす。

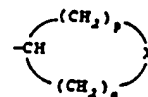
R^3 および R^4 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^3 および R^4 が一様になつて式



(式中、 R^7 および $R^{7'0}$ はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシル、 (C_1-C_2) アルコキシル、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同置換を表わす)を表わす。但し R^7 および $R^{7'0}$ の少なくとも一方はHではない。) で表わされる基を表わす。)

R^2 はOH、 NH_2 または OR^6 を表わす。

R^5 および R^6 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHOR^{11})_m-Y-R^{10}$ (m は0から12、YはO、Sまたは単結合を表わす、 R^{11} はHまたは (C_1-C_2) アルキルおよび R^{10} は (C_2-C_2) シクロアルキル、 (C_2-C_2) シクロアルケニル、 (C_2-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_2-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアールを表わす)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル(XはO、CO、S、NH、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、SOまたは SO_2 を表わす)または



(Xは前記と同置換であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、この R^5 および R^6 は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシル、ギニル、フェノキシル、 CH 、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコ

3 発明の詳細な説明

本発明は脈管形成阻害および関節炎阻害活性を示す化合物に関する。

脈管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、関節痛、関節炎、乾癬、リウマチ性関節炎(パンス形成)など種々の疾病時にみられる。

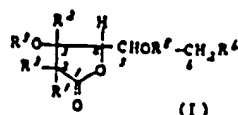
自然に存在する脈管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この脈管形成阻害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分つている(T. H. Maugh II, "脈管形成阻害物質は多くの疾病に関連づけている" Science, 2/2: 374-75(1978/年)) また、軟骨の脈管形成阻害物質は、軟骨細胞、骨吸収の役目を担う細胞の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された脈管形成阻害物質は蛋白質である。これらは、極少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。

既知の関節の脈管形成阻害および関節炎阻害化

化合物が商業的製法で提供されることが望ましい。

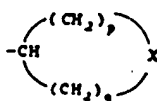
本発明は製法、原料、および製法、原料、反応性を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は (I) 式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を提供する。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を表わす。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル (XはO、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SOまたは SO_2 を表わす) または

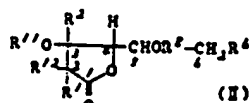


(Xは前記と同義項であり、pとqの合計は1〜

ユニルは前記と同義項を表わす)を表わす。但し R^4 および R^5 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。]

本発明は、更に、

(a) 下記式 (II)



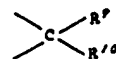
(R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は前記と同義項である。 R^3 はHまたは R^6 (前記で定義)を表わし、 R^2 はOH、 OR^6 (前記で定義)または NH_2 を表わす。但し、 R^3 がH以外の場合は R^2 はOHである。)で表わされる化合物を、式 R^2Z または R^2Z (式中Zはフートシル、ノシルまたは炭酸リアルキル類基などのハロゲンまたはハロゲン置換基を表わし、 R^4 および R^5 は前記と同義項である)で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属低級アルコレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

(b) R^3 がH以外であり、 R^4 が OR^7 を表わし、 R^5

である)で表わされる基から選ばれた基を、 R^4 の R^4 および R^5 は非置換または1個もしくは2個の C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されている)。

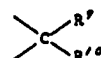
R^6 はH、F、または OR^7 を表わす。

R^7 および R^8 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^7 および R^8 が一緒になつて式



(式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されている) (C_1-C_{10}) アルキル基を表わすか、または、置換されている)よいフェニル(置換フ

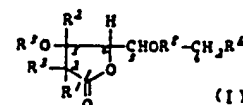
および R^8 が一緒になつて式



(式中、 R^7 および R^8 は前記と同義項である)

で表わされる基を表わす(II)式の化合物を酸加水分解して(I)式で表わされる化合物(但し R^3 および R^4 は水素を表わす)を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、既述として用いる(I)式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 はOH、 NH_2 または OR^6 を表わす。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHR^6)_m-Y-R^6$ (m は0から12、YはO、Sまたは単結合を表わす、 R^6 はHまたは (C_1-C_2) アルキルおよび

11:58:38-31978(5)

11およびベンゾルから選ばれた基を及ぼす、または R²およびR³が一緒になって式

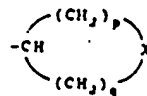


(式中、R²およびR³はそれぞれ、Hを及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₂)アルコキシ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₂)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されているか、(C₁-C₂)アルキル基を及ぼすか、または、置換されているかフェニル(置換フェニルは特記と同等基を及ぼす)を及ぼす。但しR²およびR³の少なくとも一方はHではない。)で及ぼされる基を及ぼす。)

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、1種以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)

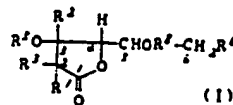
R¹は(C₁-C₈)シクロアルキル、(C₁-C₈)シクロアルケニル、(C₇-C₈)ビシクロアルキル、(C₇-C₈)ビシクロアルケニルまたはアリールを及ぼす、-CH₂(C₂-C₈)アルキニル、-(C₁-C₈)アルキル-X-(C₁-C₈)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₂)アルキル、SOまたはSO₂を及ぼす)または



(Xは特記と同等基であり、pとqの合計は1〜6である)で及ぼされる基から選ばれた基を及ぼす。CのR²およびR³は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C₁-C₂)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₂)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₂)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されているか、

R⁴はH、F、またはOR⁵を及ぼす。

R²およびR³はそれぞれH、(C₁-C₂)アルキル

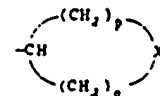


(式中、R²およびR³は共に水素を及ぼすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R⁴はOH、NH₂またはOR⁵を及ぼす。

R²およびR³はそれぞれ(C₁-C₈)アルキル、-CH₂(C₂-C₈)アルケニル、-(CHR⁵)_n-Y-R⁶(nは0から12、YはO、Sまたは硫結合を及ぼす。R⁵はHまたは(C₁-C₂)アルキルおよびR⁶は(C₁-C₈)シクロアルキル、(C₁-C₈)シクロアルケニル、(C₇-C₈)ビシクロアルキル、(C₇-C₈)ビシクロアルケニルまたはアリールを及ぼす)、-CH₂(C₂-C₈)アルキニル、-(C₁-C₈)アルキル-X-(C₁-C₈)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₂)アルキル、SOまたはSO₂を及ぼす)または

(以下余白)



(Xは特記と同等基であり、pとqの合計は1〜6である)で及ぼされる基から選ばれた基を及ぼす。CのR²およびR³は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C₁-C₂)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₂)アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-C₂)アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されているか、

R⁴はH、F、またはOR⁵を及ぼす。

R²およびR³はそれぞれH、(C₁-C₂)アルキルおよびベンゾルから選ばれた基を及ぼすか、またはR²およびR³が一緒になって式



(式中、R²およびR³はそれぞれ、Hを及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₂)アルコ

、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_7) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル基を表わすかまたは、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意味を表わす)を表わす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。]

(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^1 がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。 R^1 と R^2 が共に水素であり R^3 がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 が NH_2 、 R^2 がOHを表わす化合物はスコルバミン酸(scorbamic acid)のエーテル類を表わす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 がHまたは F を表わす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を表わす。

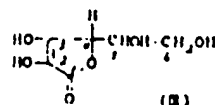
アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グルコフラノースの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グルコフラノースの誘導体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノースの誘導体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3-オキシ-2,3-ジヒドロヘキソ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-3-オキシ-2,3-ジヒドロヘキソ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後(III)式の化合物を称することにする。

(以下余白)

HNCS3-171978 (8)

(III)式で表わすことができる。



(III)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(III)式は3-オキソヘキサクロンラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を表わす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-オキソヘキサクロンラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

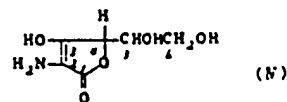
$C_6(R)C_2(R)$ -3-オキソヘキサクロンラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_2(R)$ -3-オキソヘキサクロンラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_2(S)$ -3-オキソヘキサクロンラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-オキソ-L-グルコフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバミン酸およびイソスコルバミン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-オキソ-2,3-ジヒドロヘキソ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-オキソ-2-アミノヘキサクロンラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-オキソ-2-アミノヘキサクロンラクトン(エノール型)：L-スコルバミン酸

$C_6(R)C_2(R)$ -3-オキソ-2-アミノヘキサクロンラクトン(エノール型)：D-スコルバミン酸

としても、2位と3位のヒドロキシ基とアルキル基との相対的反応性により、ある程度の反応が3位で起こる。かくして生成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R²およびR³が共に水素である場合、R²とR³のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、3位と5位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃〜80℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または6位の（シニアスコルビンエーテル）ヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、シニアスコルビンのよりアセトニド（IV）式に近い

"455-131978 (9)

でR²とR³が一緒になつて、シニアスコルビンを形成している）をアルキル化し、酸（酢酸、HClなど）で処理してアセトニド基を除去することにより特に純粋な形で分離し得る。この方法により3位および/または5位のエーテル基に影響を与えずにアセトニド基を選択的に加水分解できる。

出発物質である（III）式で表わされるアセトニドおよびアセトニドは、シニアスコルビンまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のアルキル（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルビン酸のエーテル、アセトニドおよびアセトニドはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、周知の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R²およびR³が共に水素である（I）式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸と同じ

て上記で例示した方法を用いてジヒドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-0-0-0-ブチル-シニアスコルビン酸（化合物I）

シニアスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（10.2g）、ヨウ化ブチル（34.5g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、室温で攪拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-0-0-0-ブチル-シニアスコルビン酸が沈殿するのでこれをろ取り、母液にトルエン（300ml）を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量=約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、溶液を真空下に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカゲル（100g）をヘキサン（500ml）と混和して、3〜4mmの厚さの層を敷いたガラスウール栓を有するガラスのクロマトグラフィーカラムに窒素雰囲気中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して緻密に充填し、更に2〜4mm厚さの層を敷いた。どちらの場合も層を平らにすることが必要であった。次に、シリカゲル乾燥混合物をヘキサンと混和し、この溶液をカラムの最上部に慎重に加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が緻密に結ぶまで、カラムを再び窒素雰囲気中に15〜20分間放置した。最後に、層状の砂（3〜4mm厚さ）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして調製した。酢酸エチルとトルエンの1:1溶液（8l）をカラムに通じたが、所望のシニアスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1溶液（4l）を溶出液としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが

出した。母核を置換させると、3-0-α-ブチル-α-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 51.72; H, 6.94

実測値: C, 51.43; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 143, 100, 83, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-0-(2,6-ジクロロベンジル)-α-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.39; H, 3.61; Cl, 21.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-0-アリル-α-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 38, 40

2,3-ジ-(0-アリル)-α-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 4.61; F, 4.68

実測値: C, 55.07; H, 4.62; F, 4.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-0-(1,0-カンザキレ-α-デシル)-α-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 56.66; H, 7.83

実測値: C, 56.93; H, 7.53

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-0-α-ペンタデシル-α-アスコルビン酸 (化合物9)

収量=α-アスコルビン酸/5.28から3.61

2,3-ジ-(0-α-ペンタデシル)-α-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエーテル体と同じ反応から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.261

3-0-(2-プロモエトキシエチル)-α-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 56.53; H, 6.19

実測値: C, 56.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 256 (分子イオン), 216, 174, 38, 40

3-0-α-デシル-α-アスコルビン酸 (化合物5)

収量=α-アスコルビン酸/3.01から2.1831

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 143, 116, 100, 83, 71, 61, 57, 43, 29

3-0-(3-プロモベンジル)-α-アスコルビン酸 (化合物6)

収量=α-アスコルビン酸/2.61から2.9861

計算値: C, 48.24; H, 3.80; Br, 22.15

実測値: C, 48.43; H, 3.37; Br, 22.94

pKa=10.50

3-0-(3-フルオロベンジル)-α-アスコルビン酸 (化合物7)

収量=α-アスコルビン酸/2.331から4.1941

計算値: C, 36.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 36.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-0-(3-フェノキシプロピル)-α-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 58.06; H, 5.83

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-0-(2-フルイリドエチル)-α-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 28

3-0-(α-ヘキサデシル-α-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 68.97; H, 10.07; O, 3.297

実測値: C, 68.24; H, 9.84; O, 3.407

測定: pKa=11.10

赤外線スペクトル: 1750, 1695, 1680 cm⁻¹

2,3-ジ-(0-α-ヘキサデシル)-α-アスコルビン酸

アスコルビン酸 (化合物 13)

計算値: C. 73.03; H. 11.61; O. 15.36

実測値: C. 72.92; H. 11.88; O. 15.07

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm^{-1}

規定: 測定による基調

3-O- α -ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 14)

計算値: C. 66.63; H. 10.21

実測値: C. 66.37; H. 9.93

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン),
354, 177, 116, 97

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 15)

計算値: C. 67.26; H. 10.35

実測値: C. 67.42; H. 10.37

赤外線スペクトル: ν 1737, 1705, 1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),
(397, 98, 63)

2,3- α - α -オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 16)

マス・スペクトル・ピーク: 300 (分子イオン),

240, 147, 125, 89

3-O-(4-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 22)

計算値: C. 51.93; H. 4.34; Cl. 11.79

実測値: C. 51.71; H. 4.21; Cl. 11.86

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$: δ 1.7036, 1.5009, 1.3562,

1.3282, 1.2953, 1.2942, 1.1973, 7.463,

7.106, 6.258, 6.182

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C. 50.31; H. 3.92; F. 17.05

実測値: C. 50.59; H. 3.40; F. 17.00

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),

295, 274, 228, 159

$^{13}\text{C NMR}$: δ 1.7032, 1.4994, 1.1985, 7.466

7.114, 6.262, 6.181

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

115458-131978 (11)

ルビン酸 (化合物 19)

計算値: C. 74.07; H. 11.84

実測値: C. 74.34; H. 12.07

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-O- α -アリスル-L-アスコルビン酸

(化合物 19)

マス・スペクトル: 456 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1670, 1705, 1758,
3436 cm^{-1}

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化

合物 20)

計算値: C. 58.65; H. 5.30

実測値: C. 58.53; H. 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン),

228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1695 cm^{-1}

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C. 51.93; H. 4.34; Cl. 11.79

実測値: C. 51.77; H. 4.10; Cl. 12.09

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C. 60.00; H. 5.75

実測値: C. 60.21; H. 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1675 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イ
オン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-

アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C. 61.22; H. 6.17

実測値: C. 61.02; H. 6.22

赤外線スペクトル: ν 1755, 1695 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イ
オン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O- α -オクタデシル-D-アスコルビ

ン酸 (化合物 26)

計算値: C. 67.3; H. 10.4

実測値: C. 67.1; H. 10.4

赤外線スペクトル: ν 1700, 1755, 2840,

2905 cm^{-1}

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定: $pK_a = 11.00$

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸
(化合物 27)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 66.8; H, 9.3

測定: $pK_a = 11.40$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1695, 1735, 2840, 2905 cm^{-1}

3-O-(2-メチルペンシル)-L-アスコルビン酸 (化合物 28)

計算値: C, 60.00; H, 8.58; O, 34.2

実測値: C, 59.9; H, 8.5; O, 34.1

測定: $pK_a = 10.78$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: ν 1685, 1730, 3370 cm^{-1}

3-O-(3-ヒドロキシ-2-メチルアノプロール)-3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸・塩酸塩 (化合物 29)

計算値: C, 62.31; H, 10.26; N, 2.55;

112458-131978 (12)

C, 64.4

実測値: C, 63.0; H, 10.3; N, 2.69;

C, 66.6

赤外線スペクトル: ν 1762, 1675 cm^{-1}

測定: $pK_a = 2.0$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 415, 344, 260, 201, 160

3-O-(2-クロロペンシル)-L-アスコルビン酸 (化合物 30)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実施例 2

3-O- α -ブチル- α -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物 31)

実施例 1 の方法に従って, DMSO (150 ml), α -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物 33) (15 g), ナトリウムメトキシ (3.24 g) および α -ブチル (10.5 g) で反応液を調製した。これを常温で約 7.2 時間攪拌して, 反応が實質的に完了していることを TLC

で確かめた。反応液を酢酸エチル (600 ml) で抽出し, 酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し, 本炭で脱色し, 濾過して, 濾液から溶媒を真空除去すると, 約 1.5 g の残渣を得た。シリカのプレパラティブ TLC は 3 つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートから引き取り同じ溶媒系で抽出し, 酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて, 3-O- α -ブチル- α -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量は 1.5 g である。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)- α -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物 32)

計算値: C, 59.62; H, 8.63

実測値: C, 59.33; H, 8.49

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (強いピーク) 322 (M^+), 251, 247, 223, 174, 18

実施例 3

3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸 (化合物 1) の別途合成法

実施例 2 で合成した 3-O- α -ブチル- α -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約 0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し, 水 (5 ml) を加えて常温で攪拌した。約 1.5 時間後に抽出物質のおよそ 50~60% が残っていることが TLC により分った。そこで, 反応液を常温で更に 4.8 時間攪拌すると, ベンジリデン誘導体から 3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が實質的に完了していることが TLC により分った。生成物を溶媒としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

では次の様なものが得られる。

5,6-O-(2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3258, 1755, 1664 cm^{-1}

マス・スペクトル: M^+ = 278

5,6-O-ウンデカリンデン-L-アスコルビン酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1665, 1750, 2840, 2920 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.48

マス・スペクトル: M^+ = 327

実験例3

5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物36)

L-アスコルビン酸(88g)にヒキタン(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセトン(500ml)で反応液を調整し、常温で10時間攪拌して、トルエン-ノルマル(1/1)溶液を

析出およびその物理化学的測定法により、実験例1の生成物が異なる形で得られたことが分つた。

実験例4

5,6-O-ペンタリデン-L-アスコルビン酸(化合物33)

アスコルビン酸(88g)を γ -ブチロラクトン(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200g)をつつくり加え、得られた混合液を1時間攪拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml, 104g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分けて抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化した木炭で処理し、セルローズでろ過した。母液を濃縮すると、5,6-O-ペンタリデン-L-アスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 52.09; H, 4.38

実測値: C, 52.19; H, 4.34

収量 = 1.53g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

溶媒として用いてシリカ60カラムで洗淨した。洗淨物(600ml)を採取し、溶媒を真空除去した。アセトンを加え、固形生成物を採取した。この結晶をトルエンで洗淨して、5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸を回収した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状は以下の如くであった。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000, 3250 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 276 (M^+), 201

上記の方法に従って、以下のケタールが調製される。

5,6-O-(1-クロロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 42.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 42.4; H, 4.5; O, 32.2; Cl, 13.9

測定: pK_a = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 250 (M^+), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1770, 3000

3300 cm^{-1}

5,6-O-(1-ペンチル-2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 68.5; H, 5.4

実測値: C, 68.2; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740 cm^{-1}

測定: pK_a = 4.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下空白)

実例 6

3-O- α -オクタゲシル- β -O-(1-
ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化
合物 39) の調製

β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-ア
スコルビン酸 (30g)、ナトリウムメタレート
(3g)、臭化 α -オクタゲシル (30g) は
よび DMSO (400cc) で調製した反応液を常
温で約 3 日間攪拌した。水および酢酸エチルを加
え、酢酸エチル層を分取して、その層に含まれる
希望の 3-O- α -オクタゲシルエーテルを蒸留
例 1 の方法で精製した。クロマトグラフィー後、
精製した 3-O- α -オクタゲシル- β -O-
(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(約 1.62g) を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル: ν 1703, 1760, 2870,
2930 cm^{-1}

測定: $\text{pK}_a = 1.4$

測定: $\text{pK}_a = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-O-(2-エトキシエチル)- β -O-
(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物 43)

測定: $\text{pK}_a = 1.031$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: ν 1695, 1765, 2990 cm^{-1}

3-O-(2-プロキエトキシエチル)- β -
O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 44)

計算値: C, 62.5; H, 12

実測値: C, 62.7; H, 12.4

測定: $\text{pK}_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3010,
3300 cm^{-1}

2,3-O- α -オクタゲシル- β -O-
(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物 45)

112458-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で調製し得る他のアセチル酸として
は次のようなものが挙げられる。

3-O-(2,3-ジメチルブタジエニル)- β -
O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 40)

測定: $\text{pK}_a = 1.039$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1750, 3340 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-O-(2-フルリイドエチル)- β -O-
(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビ
ン酸 (化合物 41)

測定: $\text{pK}_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 3220 cm^{-1}

3-O-(エトキシカルボニル)- β -O-
(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 42)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1760, 3000,
3340 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

3,4-ビス-O-(4-シアノブチル)- β -O-
(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 46)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1750, 2260,
3000 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)-
 β -O-(1-ノルメチルエチリデン)-L-ア
スコルビン酸 (化合物 47)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1765, 2905,
2940, 3005, 3065 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-O-(4-ニトロベンジル)- β -O-
(1-ノルメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物 48)

測定: $\text{pK}_a = 1.010$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360, 3420 cm^{-1}
3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物49)
 計算値: C, 61.7; H, 6.3
 実測値: C, 59.9; H, 5.7
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380, 3420 cm^{-1}
 測定: $\text{pK}_a = 1.07$
 マス・スペクトル・ピーク: 350, 335
3-O-6-オクタゲリル-5,6-O-(1-クロロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物50)
 計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 12.1; Cl, 7.1
 実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 12.0; Cl, 7.3
 測定: $\text{pK}_a = 2.0$
 マス・スペクトル・ピーク: 502, 453
 赤外線スペクトル: ν 1705, 1775, 2860,

2940, 3040 cm^{-1}
3-O-6-ペンタゲリル-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物51)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870, 2940 cm^{-1}
 測定: $\text{pK}_a = 1.09$
 マス・スペクトル・ピーク: 426, 411
2,3-ビス-O-6-ペンタゲリル-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物52)
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885, 2940 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 636, 621
3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物53)
 計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 5.9
 実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 3320 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309
2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物54)
 マス・スペクトル・ピーク: 446, 431
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 2250, 2910, 3000 cm^{-1}
2,3-ビス-O-(2-メチルベンジル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物55)
 赤外線スペクトル: ν 1705, 1780, 2950, 3020 cm^{-1}
 測定: 測定する基無し
 マス・スペクトル・ピーク: 424, 409
3-O-(1-ノルヒドロキシウンデシル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物56)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2910,

3340 cm^{-1}
 測定: $\text{pK}_a = 1.079$
 マス・スペクトル: M^+ 387
3-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物57)
 測定: $\text{pK}_a = 1.040$
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1765, 3000, 3515 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 297, 282
3-O-1-チル-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物58)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 ^1HMR : δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 3.7-4.5 (多重線, 7H)
3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物59)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 ^1HMR : δ 0.82 (三重線, 3H), 1.3-1.5 (多

3-O-β-D-ヘキサシル-β-D-0-(1-メチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物
60)

赤外線スペクトル: ν 1770, 1770 cm^{-1}
 ^1HNR : δ 0.6 (2-重線, 6H), 1.3-1.6 (多重線, 12H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)
3-O-β-D-ゲリル-β-D-0-(1-メチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物61)

マス・スペクトル・ピーク: 356, 345
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 ^1HNR : δ 0.5 (2-重線, 6H), 1.3-1.7 (多重線, 20H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)
3-O-(3-メトキシエチル)-β-D-0-(1-メチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物62)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 ^1HNR : δ 1.3-1.4 (2-重線, 6H), 3.38 (1-重線, 3H), 3.6-4.72 (多重線, 8H)

実施例7

3-O-ベンジル-3-O-β-D-ヘキサゲリル

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、精製した3-O-ベンジル-3-O-β-D-ヘキサゲリル-L-アスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物 (694mg) を得た。収率: 62%。

計算値: C, 72.99; H, 9.63
 実測値: C, 72.05; H, 9.63
 ^1HNR : δ 7.35 (1-重線, 5H), 5.1 (1-重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490 (M^+), 459, 398, 338, 295, 177, 116, 91

赤外線スペクトル: ν 1761, 1672 cm^{-1}
 胎嚢は (成長過程の一環として) 血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血液供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に胎嚢形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの胎嚢形成因子阻害作用を及ぼす1つの方法は次の試験方法によるものである。

L-アスコルビン酸 (化合物63) の調製

3-O-β-D-ヘキサゲリル-L-アスコルビン酸 (0.935g) を無水DMF (7.5ml) に溶解した。この溶液を、窒素置換器、乾燥剤の管および追加用漏斗を装備した50ml容の3口付丸底フラスコに入れたNaH (2.45g, 0.1モル) の無水DMF (10ml) 懸濁液に、室温で連続攪拌液中のつくりと加えた。反応液を2.5分間 (H_2 の発生が止まるまで) 攪拌すると、3-O-β-D-ヘキサゲリル-L-アスコルビン酸の (2位のヒドロキシの) ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル (0.295g) の無水DMF (2ml) 溶液を加え、室温で約50分間攪拌した。反応温度を90°Cまで上げ、更に50分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液 (食塩水) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、ろ過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、溶媒剤として酢酸エチルトルエン (1:9) を用いたシリカゲル60のクロ

胎嚢形成因子を含むライソゾームミトコンドリアのペレットを、3683モリス肝癌 (Morris hepatoma) から調製する。このペレットを1.5%フィコル (Ficoll) (7-8ml) で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾームミトコンドリアペレットの注射による染色の標準に対して8-10本の屈曲血管 (serpentine vessels) が生成するようになる。この際の希釈は、ライソゾームミトコンドリア調製液当りの胎嚢形成因子の量を、誘起される屈曲血管の数が8-10本の範囲内になるように高低させて調整する。

次に、体重20-22gの1.5SPF/ND4系統雄マウスの各々の左側を剃毛し、5区つづの3群に分ける。第1群には、1.5%フィコルで希釈したライソゾームミトコンドリア調製液 (0.20cc) を体側に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被験化合物を標準溶媒に溶解または懸濁した液 (0.5cc) を腹腔内投与する。この際、最初の投与量は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

特開58-131978 (17)

$$\text{出血率}(\%) = \left(1 - \frac{100 \times (\text{対照群})}{100 \times (\text{被験薬投与群})}\right) \times 100$$

〔式中、100は出血血管の平均数を表す〕

下記の例1、例2、例3、例4に試験結果を示す。

例1は(1)式においてR¹とR²が共にHである化合物に關し、例2はR¹とR²とでノノテルエチリデン基を形成する化合物に關し、例3はR¹とR²とがベンジリデン基その他の基を有する化合物に關する。

本発明化合物の1つである3-O-α-オクタデシル-5α-0-(ノノテルエチリデン)-シ-アスコルビン酸の、量率による出血形成を阻害する特性について種々の用量を用いて試験した。その試験結果を例4表に示す。

(以下空白)

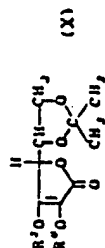
る程度になる用量まで注射を行なう。例2群のマウスには、フィコルで希釈したライソゾーム-ミトコンドリア懸濁液(0.5cc)を体腔に皮下注射し、尾端(0.5cc)のみを腹腔内投与する。マウスを24時間後に屠殺し、マウスを各々剃毛した方を上にして解剖台の上に横向きに置く。マウスの皮膚を腹腹(flash)から背中にかけて真一文字に切り、背腹の腹側から両端に背中にかけて切る。皮膚を背に沿って切り、およそノノテルエチリデンの切片ができるようにする。この皮膚を鉗子と小刀を用いて結合組織から慎重に切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に埋したライソゾーム-ミトコンドリア注入部分が露出する。この皮膚切片を適やかに平にし、両面用解剖鏡を用いてライソゾーム-ミトコンドリア注入部分の周りの屈曲血管を観察し、その数を計測する。屈曲血管の数を観察するときは、顕微鏡の倍率を全て同じにする(ノノ)。各々の群の屈曲血管の数の平均を算出する。そして、下式から出血率(%)を計算する。

例1表



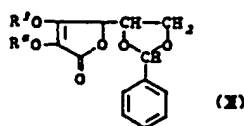
化合物番号	R ¹	R ²	平均出血率(%)	投与量範囲(mg/kg)
2	2,4-ジクロロベンジル	H	56	150-300
3	α-ナフチル	H	59	25-300
4	3-プロポキシベンジル	H	74	300
7	3-フルオロベンジル	H	52	25
8	10-カルボキシノ-α-ピリニル	H	41	25
9	α-ベンジリル	H	50	300
10	α-ベンジリル	α-ベンジリル	38	25-300
11	2-プロポキシエチル	H	36	300
12	3-フェノキシプロピル	H	48	300
13	2-フルオロエチル	H	55	300
14	α-ヘキシル	H	31	25
15	α-ヘキシル	α-ヘキシル	13	25-150
17	α-ナフチル	H	82	25-300
18	α-ナフチル	α-ナフチル	52	25
21	3-クロロベンジル	H	41	25
22	4-クロロベンジル	H	36	25-300
23	3-トリフルオロメチルベンジル	H	53	25-300
24	3-メチルベンジル	H	54	25
25	2,4-ジクロロベンジル	H	47	25-300
26	2,4,6-トリクロロベンジル	H	55	25

第 2 表



化合物番号	R ¹	R ²	R ³	平均収率 (%)	収率範囲 (mg/10g)
36	H	H	H	48	10
37	n-ブチル	H	H	38-42	25-300
41	2-フェニルエチル	H	H	30	120
42	2-フェニルエチル	H	H	12	10
44	2-プロパノール	H	H	71	240
45	n-ブチル	H	H	18-25	25
46	4-メチルフェニル	H	H	47-52	25-150
47	4-メチルフェニル	H	H	45	325
48	4-メチルフェニル	H	H	42-45	150
49	3-フェニルプロパン	H	H	34	150
51	n-ブチル	H	H	15-25	25-150
52	n-ブチル	H	H	15-25	25-150
53	3-フェニルプロパン	H	H	37-42	25
54	4-メチルフェニル	H	H	36-41	25
56	1-フェニルエチル	H	H	47	150
57	4-メチルフェニル	H	H	37-42	325-150
58	1-フェニルエチル	H	H	15	10
59	n-ブチル	H	H	40	10
60	n-ブチル	H	H	41	10
61	n-ブチル	H	H	45	10
62	2-フェニルエチル	H	H	28-41	10-240

第 3 表



R ¹	R ²	収率 (%)
n-ブチル	H	60
2-フェニルエチル	H	31

※ 150mg/10g 収率内投与

第 4 表

3-O-α-オクタデシル-5,6-O-(1-ノルボルネニル)エーテル-1-アスコルビン酸の評価

収率内投与量 (mg/10g)	収率 (%)	収率 (%)
240	71.78	745
120	66.78, 75.71	725
60	72.50	625
30	58.38	48
15	45.17	32

更に、本発明化合物は転移が生じる際の膜形成阻害剤としても効果があることを見出した。この阻害活性は、膜転移が起こり易く化学療法剤にはあまり反応しないマウス腫瘍(M/09)系(Molisee lang (M/09) carcinoma)を用いた人工転移モデルで調査された。この試験は以下のように行なう。

マウス腫瘍転移検定

マウス腫瘍(M/09)系は、同質遺伝子のBALB/Cマウスにおいて移植可能な系として、保持される。この腫瘍系はメイソン・リサーチ・インスティテュート(Mason Research Institute, Worcester, Mass.)の腫瘍バンクから入手した。腫瘍転移の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を無菌的に扱い、はさみで少片に切り刻み、随うかに室温でトリブリン処理すると、均一な腫瘍細胞が得られる。これをRPMI-1640培地(M.A. Bioproducts, Walkersville, MD)に懸濁する。成膜したM/09細胞はトリパン・ブルー排除法(Trypan blue exclusion)により決定し、

細胞の濃度は血球計 (hemacytometer) により決定する。細胞の数は培養 / 皿あたり成熟細胞 $\times 10^5$ 個に調整する。M/O 細胞は正常な雄性 BALB/C マウスに移植注射する。接種量はマウス / 区当り 0.5 ml (2×10^5 個の細胞) である。腫瘍細胞を接種する 2 日前に任意に / 0 匹のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には緩衝液 (0.5 ml) を腹腔注射した。1 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸に関する試験結果を第 5 表に示す。毒性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。表中、第 1 カラムは処置薬剤を、第 2 および第 3 カラムは 30 日または 42 日目の群当りの両方の数 (±標準偏差) を示す。

(以下余白)

第 5 表
群当りの両方の数
(平均±標準偏差)

処置薬剤**	1/30 日目	1/42 日目
エマルホア (対照)	42.8 ± 0.4	
アスコルビン酸 (100 mg/kg)	33.8 ± 2.6	
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)	107 ± 3.4	
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (100 mg/kg)	130 ± 5.1	

** 薬剤は全て 0 日目から毎日投与した。

本剤で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD_{50} は 400 または 1000 mg/kg 以上である。

腫瘍形成または血管新生に関する 2 番目の実験は、分化した腫瘍が再分化 (血管新生化) するのにかかる時間に基づくものである。炎症応答は腫瘍の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を減じさせる。この試験においては、ラットの骨中の刺毛

第 5 表 11月58-131978 (19)

処置薬剤	群当りの両方の数 (平均±標準偏差)	
	1/30 日目	1/42 日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	15.8 ± 4.6	20.6 ± 1.8
サイトキサン (30 mg/kg)*	24 ± 1.5	---
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)	1.8 ± 1.2	1.8 ± 1.3
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)		
サイトキサン (30 mg/kg)	1.6 ± 0.6	毒性

* サイトキサンは 1/30 日目から 42 日目に腹腔内投与した。

上記の実験における腫瘍の成長率と数は通常以下であった。もつと速く発達する群の両方について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第 6 表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

部分に、被検薬剤を (ICPA 投与の 30 分前に)、ICPA (Incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India) インクと共に皮下注射して、注射部位をはっきりさせる。被検薬剤を投与しその 30 分後に ICPA を投与するのを 1 日 2 回、3 日間行なった。はつきりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割合で 2 週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ × 幅 / 2) を測る。再分化の腫瘍としてモリス肝癌 (3/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (10 ~ 300 mg) を 1 日に 1 回または 2 回経口的に投与すると、再分化の腫瘍の成長を抑制するか、その誘導を 4 ~ 7 日まで遅らせた。ICPA (4.5 cc) もそれぞれのラットに 1 日 / 回 2 回皮下投与した。

3 番目の実験は、上記 (1) 式の化合物の腫瘍形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン凝固時間法であり以下のようにして行なう。

タイプ I のコラーゲンをストラヴィツチとニニ

ニ (Streets and Mami) (Biochemistry, 10, 3903 (1971)) の方法で牛の関節軟骨から抽出する。このコラーゲンを 0.1 M 酢酸に溶解し、20°C で保存した。タイプ I のコラーゲン溶液を 200 mg/ml の濃度まで濃縮し、等量の不完全なフロインドのアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 mg) を含む乳剤を 4 匹の生まれつきの Lewis 雄ラット (Charles River Breeders, 170-200 g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。免疫応答を評価するための試験期間中、1 週間に 3 回それぞれのラットの後肢重量を測定して記録する。動物には被検薬剤を、1 週間に 5 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口飼養で、カルボキシノテルメルローズに溶解して与える。本試験の終わり (28 または 30 日目) に、動物の血液を心臓穿刺により抜き取り、血清中の抗タイプ I のコラーゲン抗体の濃度を、 $\times \times \times$ 吸光度 $\times \times \times$ 抗体濃度で、タイプ I のコラーゲンを定化するグルタルアルデヒド処理羊赤血球 (Avrameas et al., Immunohistochemistry, 6, 67 (1969),

Andriopoulos et al., Arth. Rheum., 19, 612 (1976)) を用いた受動的血球凝集反応法により測定する。タイプ I のコラーゲンに対する陽的応答または遅延型過敏応答はラジオイムノアッセイ・インデックス・アッセイ (radioimmuno assay) (Oestle, Immunology, 33, 361, (1977)) により測定する。実験において、タイプ I コラーゲンによる免疫のために起こる骨質減少および薬剤の効果は、それぞれの匹から 2~3 匹選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICFA だけを注射した。

上記の方法に従って行なつたある実験においては、3-0- α -オクタデシル- α -6-0-(ノノテルエチリデン)- α -アスコルビン酸および 3-0- α -オクタデシル- α -アスコルビン酸を被検薬剤とし、経口的に用量 50 mg/kg を投与した。前者の化合物はタイプ I のコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約 50% 抑制し、後者の化合物は後肢重量を ICFA 処理ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に減らすことはなかった。3-0- α -オクタデシル- α -アスコルビン酸を用量 50 mg/kg で用いた別の実験では、後肢重量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90~100% 低くなつた。3-0- α -オクタデシル- α -6-0-(ノノテルエチリデン)- α -アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢重量は陰性対照と差異がなかった。

3-0- α -オクタデシル- α -アスコルビン酸をもつと低用量で用いた場合、12.5 mg/kg では後肢重量を約 25% 軽減させ、17.5 mg/kg では後肢重量は対照と差異がなかった。

2,3-ビス-0-(α -オクタデシル)- α -アスコルビン酸を用量 12.5 および 25 mg/kg で用いても後肢重量を軽減させる (33~67%)。3-0-(α -トリフルオロメチルベンジル)- α -アスコルビン酸を 25 mg/kg で用いても、後肢重量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつ

た。

次に掲げる化合物は、用量 5 mg/kg を経口投与したときタイプ I のコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-0- α -ヘプタデシル- α -アスコルビン酸、2,3-0-ビス(4-シアノベンジル)- α -6-(ノノテルエチリデン)- α -アスコルビン酸、3-0-(4-シアノブチル)- α -6-(ノノテルエチリデン)- α -アスコルビン酸および 6-0-(1- α -デシルエチリデン)- α -アスコルビン酸。

本発明化合物を薬害形成阻害剤として利用する際には、経口的にも経皮的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1) 式の化合物の適量を 1 匹以上の汎用される飼養上許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、1 カプセル中に 1 用量またはその数分の 1 を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、動物、デンプン、填充剤およびその他の所望に応じた飼養上許容される賦形剤の混合物を、点注成

分をそれぞれが100〜300可立ひように規則に打錠する。錠剤には、ノ用量より少量か数分のノ量を用いる場合は、新錠をつけるといふ。片研口投与用には、薬物を厚膜または薄膜錠として投与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、膜形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含ひようにする。哺乳動物におけるノ日の薬用量は、哺乳動物の体重当り10〜100mg/日の範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

代理人 弁理士 岩崎 光雄 

第1頁の続き

Int. Cl.

(C 07 D 407.04

307.00

317.00)

(C 07 D 405.12

307.00

209.00)

(C 07 D 405.14

307.00

317.00

209.00)

112458-131978 (21)

識別記号

庁内整理番号

—

7043-4C

7432-4C

—

7043-4C

6807-4C

—

7043-4C

7432-4C

6807-4C

②発明者 ラッセル・エル・バートン

アメリカ合衆国インディアナ州

インディアナポリス・ペルーガ

・レイン・アプト1-B3475番

地

②発明者 ジェス・アール・ビューリー

アメリカ合衆国インディアナ州

インディアナポリス・ホイト・

アベニュー4306番地

②発明者 ステフエン・エル・ブリツグス

アメリカ合衆国インディアナ州

クレイトン・ルーラル・ルート

#1ボックス483

②発明者 ジョセフ・ダブリユ・バートン

アメリカ合衆国インディアナ州

グリーンフィールド・アール・

アール#4ボックス360